Medizinische Abteilung des St. Claraspitals Basel
Chefarzt: Dr. A. Thurnherr

Ueber die Nebenwirkungen von Irgamid

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

MARGRIT STOCKMANN
von Sarnen (Obwalden)

Lungern, 1943
Buchdruckerei Burch & Cie.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546709_0181

Medizinische Abteilung des St. Claraspitals Basel
Chefarzt: Dr. A. Thurnherr

Ueber die Nebenwirkungen von Irgamid

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

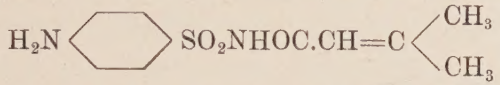
MARGRIT STOCKMANN
von Sarnen (Obwalden)

Lungern, 1943
Buchdruckerei Burch & Cie.

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. A. Gigon.
Promotion: 17. Juli 1943.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Bekanntlich wurde 1941 von der Firma J. R. Geigy in Basel ein neues Sulfanilamidderivat, Irgamid, auf den Markt gebracht. Es ist das N Dimethylacroylderivat des Sulfanilamids:



ein weißes, kristallinisches, geschmackloses Pulver, das in Form des Natriumsalzes eine stabile, wässrige Lösung bildet. Im Handel sind neben der 10%igen Salbe Tabletten zu 0,5 gr reines Irgamid-Pulver und eine 20%ige wässrige Lösung von Irgamidnatrium. Das injizierbare Irgamid hat den großen Vorteil der nur leichten Alkaleszenz gegenüber den andern gebräuchlichen Sulfanilamidderivaten, was für eine gefahrlose intravenöse Verabreichung günstig ist. (Sulfapyridin hat ein PH von 10,1; Sulfathiazol von 9,6; Irgamidnatrium dagegen von 8,3.)

Ueber die Wirkung des neuen Präparates hebt H ö g g e r in seiner ersten Veröffentlichung über Irgamid besonders die gute therapeutische Wirkung im Tierversuch gegenüber Infektionen mit Streptokokken und Pneumokokken hervor. Die Wirkungsstärke entspreche derjenigen von Sulfapyridin. Die Toxizität des Irgamids, bestimmt im Vergleich zur Blutkonzentration, sei gering, die Resorption vom Magendarmkanal aus erfolge rasch und die intravenösen Injektionen würden besser ertragen als die von Sulfapyridinnatrium.

Im gleichen Heft der Schweiz. med. Wschr. illustriert M a r k o f f die im Tierversuch gefundenen Resultate mit seinen klinischen Erfahrungen. Einige Monate später publizierte er weitere Beobachtungen und kam in Uebereinstimmung mit den früheren Ergebnissen zum Schluß:

1. Wirkung bei Pneumonien: lytischer Temperaturabfall, nach 12—48 Stunden subfebrile Temperaturen. Resorptionszeit 10—29 Tage.

2. Indikationen für Irgamid: Pneumonien, Streptokokken-Angina, Erysipel, Otitis media, Scharlachkomplikationen,

Mischinfektionen der Lunge und der Harnwege, Herpes zoster, Pyodermien.

3. Nebenwirkungen: keine Magendarmstörungen, Augenveränderungen, Arzneifieber, weder Veränderungen der Niere und Harnwege, noch der Haut, des Nervensystems oder der Leber. Die Innenkörperbildung der Erythrocyten ist selten, keine vermehrte Methämoglobin und Sulfhämoglobinbildung.

Ueber die Erfahrungen, welche wir an unserer Klinik mit Irgamid machten, wurde bereits an anderer Stelle berichtet. (Thurnherr, Schweiz. med. Wschr. 1943 Nr. 42.)

Ich möchte mich hier anhand von 100 mit Irgamid behandelten Fällen lediglich mit den Nebenwirkungen dieses neuen Sulfanilamidderivates befassen.

Nach Bensley werden die Nebenwirkungen der Sulfonamide eingeteilt in harmlose Erscheinungen und ernste, welche ein Absetzen des Medikamentes erfordern.

1. Harmlose Erscheinungen: Erbrechen, Uebelkeit,
Zyanose,
Innenkörperanämie bis 200‰,
Hautexantheme,
Arzneifieber,
Verwirrtheitszustände,
Porphyrie.

2. Ernste Nebenerscheinungen: Agranulocytose,
Innenkörperanämie über 200‰,
Steinbildung in den abführenden Harnwegen,
Toxische Leberschädigung,
Neuritis,
Thrombopenische Purpura.

Harmlose Nebenwirkungen der Irgamidtherapie.

Erbrechen und Uebelkeit als Folge der Irgamidtherapie konnten wir nicht beobachten. Durch die Krankheit bedingtes Erbrechen wurde durch Irgamidmedikation nicht verstärkt. Wohl sahen wir häufig ein gewisses Absinken des Appetits, der sich aber nach Absetzen der Therapie wieder prompt einstellte. Die gute Verträglichkeit des Irgamids bezogen auf den Magen-Darmtrakt wurde auch von Markoff, Schmid und Saubermann u. a. festgestellt.

Zyanose: Störend bei der Irgamidbehandlung war die Zyanose, von deren Harmlosigkeit man sich erst langsam überzeugen mußte.

Markoff berichtet von der Zyanose bei einzelnen Kranken, Scherer spricht von einer geringen Zyanose, während Löffler und Hegglin bei allen mit Irgamid behandelten Fällen eine z. T. erhebliche Zyanose beobachteten. Auch an unserer Klinik sahen wir bei Irgamidmedikation Zyanose, jedoch trat sie nur selten in schwerem Grade auf. Bei unseren 100 mit Irgamid behandelten Fällen trat nur bei 2 Patienten eine schwere Zyanose auf, was also 2% entspricht. Beim Auftreten der Zyanose hatte Pat. Po. 40,5 gr in 11 Tagen und Pat. Gö. 27 gr in 5 Tagen erhalten. Von gewissem Interesse ist die Tatsache, daß wir bei beiden Fällen einen nochmaligen Irgamidstoß machen konnten. Bei Fall 1 (Po.) gaben wir 7 Wochen nach Absetzen von Irgamid nochmals 32 gr in 7 Tagen, Pat. wurde nicht mehr zyanotisch, während das 17jährige Mädchen Gö., das bei seiner Pneumonie im Februar 1942 mit einer starken Zyanose auf Irgamid

reagierte, auch nach einem Jahr noch überempfindlich war und bereits nach 5 gr Irgamid deutlich zyanotisch wurde.

Die Zyanose war hier, wie auch sonst, in keinem Zusammenhang mit den Heinzkörperchen. Bei Fall 2 (Gö.) z. B. betrug die Zahl der Innenkörper 12‰.

Leichte und mittelschwere Zyanosen sahen wir in 11% der Fälle, sie verschwanden aber spontan nach Absetzen der Therapie oder sogar bei fortgesetzter Irgamidmedikation.

Interessant ist auch die Tatsache, daß das Auftreten der Zyanose unabhängig ist von der Art der Irgamidapplikation (i.v. oder peroral) und von der Dosierung; sahen wir doch schon nach wenigen gr Irgamid (Fall Ba. z. B. erhielt 7 gr) eine mittelschwere Zyanose.

Mit dem Bekanntwerden der Zyanose bei Sulfanilamidtherapie setzte auch ein reges Forschen über die Ursache derselben ein.

1936 stellten Colebrook und Kenny die Theorie auf, daß Methämoglobin, seltener Sulfhämoglobin Ursache der Sulfonamidzyanose sei, wobei sie aber bereits das Vorhandensein von Methämoglobin im Blut als verhältnismäßig gutartig bezeichneten, da es im Verlauf weniger Tage spontan in Hb. rückverwandelt werde oder sogar noch in kürzerer Zeit nach Verabreichung von Methylenblau. Sulfhämoglobin sei stabiler und bleibe unverändert in den Erythrocyten, bis diese zerstört würden. Eine Beeinflussung der Sulfhämoglobinzyanose durch Methylenblau gebe es nicht.

Wichtig für die Pathogenese der Sulfonamidzyanose seien schwefelhaltige Nahrungsmittel, da nach Snapper und van den Bergh in Gegenwart von O_2 Sulfhämoglobin im Blut aus aus dem Darm absorbiertem Sulfid gebildet werde, wobei Sulfanilamid nur als Katalysator wirke.

Moeschlin und Hurschler setzten sich für die Theorie ein, daß eine vermehrte Methämoglobinbildung sich haupt-

sächlich in einer mehr oder weniger ausgesprochenen Zyanose und später sich entwickelnden Anämie manifestiere. Der gleichen Auffassung waren Vonkennel, Hartmann u. a.

Während sich Heubner zuerst ebenfalls dieser Theorie anschloß und eine vermehrte Sulf- oder Methämoglobinbildung als Ursache annahm, korrigierte er später diese Ansicht.

Marshall und Walzl, Ottenberg und Fox bringen die Zyanose mit einem noch nicht näher bekannten Oxydationsprodukt des Sulfonamidderivates, welches an die roten Blutkörperchen adsorbiert werde, in Zusammenhang. Sie negieren einen Zusammenhang zwischen Methämoglobin und Zyanose.

Man stritt sich lange darüber, ob Methämoglobin Ursache der Zyanose sei, ohne in der Lage zu sein, seinen Gehalt im Blut genau, d. h. auch bei niederer Konzentration zu bestimmen. Dies ist heute nur möglich mit der Photometermethode mit objektiver Abmessung eines Photozellenstroms nach Havemann. Alle früheren Methoden sind nach Heubner zu wenig empfindlich.

Nach der genauen Untersuchung von Pulver, welcher Methämoglobin nach Havemann bestimmte, zeigte es sich, daß sowohl Methämoglobin als Sulfhämoglobin im Blute von Irgamid-Behandelten durchaus innerhalb der Grenzen der Normalwerte liegen. Auch bei einigen unserer Fälle mit mäßiger bis starker Zyanose haben wir Met- und Sulfhämoglobin nach Havemann bestimmt und immer Werte im Bereich des Normalen gefunden. Methämoglobin in Gewichtsprozent ausgedrückt, überschritt nie 1%, ebenfalls Sulfhämoglobin nicht.

Wenn nun auch Methämoglobin in vermehrtem Maße vorliegen würde, so wäre es nach den Untersuchungen von Heubner so rasch reversibel, daß es als Zyanoseursache gar nicht in Frage käme. Die rasche Rückverwandlung von Methämoglobin in Hämoglobin wird am besten durch folgenden Versuch gezeigt: man spritzt einem Kaninchen subkutan 60 mg/kg Körpergewicht $NaNO_2$. Wie man aus der folgenden Kurve sehen kann, steigt der Methämoglobinspiegel im Blut rasch an, erreicht nach 50—60 Minuten die höchsten Werte, welche zwischen 2 und 3% liegen, um dann im Verlauf von 1—2 Stunden wieder zu normalen Werten zurückzukehren. (Abb. 1)

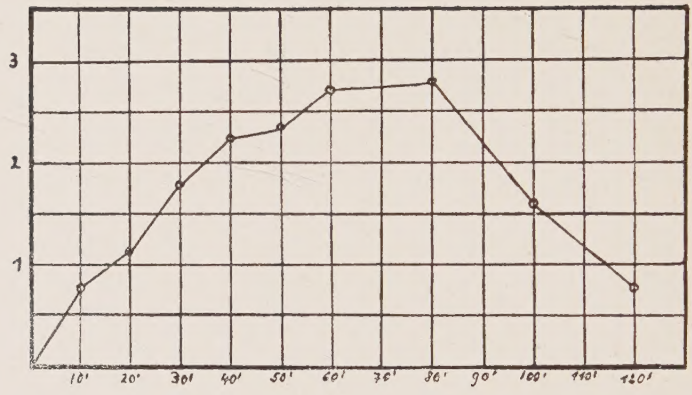


Abb. 1.

Um zu zeigen, daß auch bei chronischer Applikation von relativ hohen Irgamiddosen Methämoglobin nicht oder nur ganz gering im Blut ansteigt, haben wir folgende Versuche gemacht.

Vier Kaninchen erhielten während 3 Wochen täglich mit der Magensonde 0,5 gr Irgamid pro kg Körpergewicht. Es ist dies eine ganz beträchtliche Dosis, auf einen 60 kg schweren Menschen umgerechnet würde das 30 gr täglich oder mehr als 1 Pfund Irgamid in 3 Wochen ausmachen. Das Gewicht der Kaninchen wurde mehrmals kontrolliert, alle 4 Versuchstiere haben während diesen 3 Wochen zugenommen. Methämoglobin wurde nach Havemann vor dem Versuch und dann alle 7 Tage bestimmt.

Kan. No.	1		2		3		4	
	Methb.	Gew.	Methb.	Gew.	Methb.	Gew.	Methb.	Gew.
1. Tag	0,18	1730	0,45	1180	0,00	1890	0,40	2250
7. Tag	0,35		0,30		0,19		0,20	
14. Tag	0,73	1700	0,35	1900	0,35	2060	0,10	2270
21. Tag	0,40	1920	0,30	1990	0,45	2020	0.20	2260

Tab. 1.

Wie man aus Tab. 1 ersieht, steigt das Methämoglobin bei 2 Kaninchen etwas an, bei den andern 2 Tieren jedoch ist der Methämoglobinspiegel am 21. Tag der Behandlung niedriger als

bei Beginn des Versuches. Sämtliche Methämoglobinwerte aber stehen durchaus im Bereich des Normalen.

Auch eine einmalige hohe Dosis von Irgamid erzeugte beim Kaninchen kein wesentliches Ansteigen von Methämoglobin.

Wir gaben einem Kaninchen mit der Magensonde 5 gr Irgamid pro kg Körpergewicht, was auf einen 60 kg schweren Menschen umgerechnet 300 gr wären. Dem Tier wurde nach verschiedenen Zeiten Blut entnommen und der Irgamidspiegel sowie Methämoglobin nach Havemann bestimmt. (Tab. 2)

	Blutspiegel		
Zeit (Std.)	mg% frei	mg% frei + acet.	% Methämoglobin
0	0	0	0,12
3	84	110	0,12
6	118	140	0,35
10	173	180	0,32
24	43	60	0,25
48	4	17	0,25

Tab. 2.

Der Irgamidblutspiegel erreichte nach 10 Stunden sehr hohe Werte, 173 mg% frei und 180 mg% frei + acet., was einem Mehrfachen des Blutspiegels bei normaler Dosierung entspricht. Und trotz dieser hohen Blutkonzentration stieg das Methämoglobin nur von 0,12% auf 0,35% an.

Nach all diesen Ueberlegungen fällt Methämoglobin wohl als Ursache der Zyanose weg.

Unsere Ueberlegungen über die Ursache der Sulfonamidzyanose waren kurz folgende:

Könnte es sich um eine Blutstase in der Peripherie durch Kapillarlähmung handeln? Denn auffallend bei den meisten unserer Zyanosepatienten waren die Teleangiektasien bes. im Gesicht, welche die Zyanose noch vertieften. Nach den Versuchen von Zeller hemmt Irgamid, wie auch die übrigen Sulfonamide, die Cholinesterase. Die Folgerung wäre verlockend: der Abbau des gefäßerweiternden Mittels, des Acetylcholins, ist wegen der

Hemmung der Cholinesterase durch Irgamid verlangsamt. Daher überwiegt die cholinergische über die adrenergische, d. h. die gefäßerweiternde über die gefäßverengernde Komponente.

Fildes sieht den Wirkungsmechanismus der Sulfonamide in einer direkten Einwirkung auf die Bakterien. Aus seinen Versuchen geht hervor, daß wahrscheinlich die p-Aminobenzoesäure, ein für das Wachstum der Bakterien lebenswichtiger Stoff, durch die Sulfonamide verdrängt wird. In Anlehnung an diese Theorie der enzymatischen Hemmung dachten wir an die Blokkierung oder Hemmung irgend eines Atmungsfermentes im menschlichen Körper. Ob es sich nun um ein Ferment im komplizierten Vorgang der O_2-Aufnahme durch das Blut oder O_2-Abgabe an die Gewebe, oder der CO_2-Aufnahme aus den Geweben und Abgabe in der Lunge handelt, sei dahingestellt.

Zuerst bestimmten wir den CO_2 Gehalt des Venenblutes nach der Methode von van Slyke. Wir fanden nie erhöhte Werte. Reduziert auf den Faktor: Temp. 0 Grad, Barometerstand 760 mm Hg schwankten unsere Werte um 46—49 Vol%. Allerdings ist zu sagen, daß die Methode der CO_2 Bestimmung nach van Slyke zu ungenau ist, um kleine CO_2 Zunahmen im Blut zu registrieren.

Auffallend beim Irgamidblut ist die schon makroskopisch sichtbare dunkle Farbe. Läßt man solches Blut unter Luftabschluß im Thermostaten bei 39 Grad einige Stunden stehen, so wird es nicht noch dunkler, was eigentlich wegen der Eigenatmung des Blutes zu erwarten wäre. Morawitz hatte mit seinem Sauerstoffzehrungsversuch eine Unterscheidung von regenerativer und aregenerativer Anämie aufgestellt. Er brachte steril aufgefangenes und defibriniertes Blut unter Luftabschluß 5 bis 10 Stunden in den Brutschrank. Wurde das Blut in dieser Zeit deutlich dunkler, so sprach das für eine regenerative Anämie, d. h. Blut mit vielen jungen Zellen, welche den im Blut vorhandenen Sauerstoff aufzehrten. Wir gestalteten unsere Versuche in Anlehnung an diejenigen von Morawitz folgendermaßen:

Je 3 ccm mit Natrium citr. ungerinnbar gemachtes Blut von mit Irgamid behandelten Patienten werden in vier Reagensgläser gebracht und mit

flüssigem Paraffinöl überschichtet. Das erste Reagensglas läßt man ohne Zusatz, dem zweiten gibt man ein gut stecknadelkopfgroßes Stück frischer Hefe bei, dem dritten 5 Tropfen Cysthion und dem letzten Reagensglas 5 Tropfen Beflavin Roche. (Cysthion ist ein Redoxkatalysator, chemisch ein Cysteinhydrochlorid, während Beflavin, das Lactoflavin Roche, oder Vit. B_2 als Bestandteil der sogen. gelben Fermente an physiologischen Oxydoreduktionen beteiligt ist.)

Die 4 Reagensgläser werden 5—10 Stunden in den Brutschrank bei 39 Grad gestellt.

Während das Blut vor dem Versuch in allen 4 Gläsern gleichfarbig war, konnte man nach der Entnahme aus dem Blutschrank einen sehr deutlichen Farbenunterschied feststellen: während Irgamidblut ohne Zusatz ungefähr die gleiche Farbe behielt, war das Blut mit Hefezusatz bedeutend dunkler. Gibt man jedoch dem Blut von nicht mit Irgamid behandelten Pat. Hefe bei und stellt es ebenfalls unter Luftabschluß in den Brutschrank, so erhielten wir bei unseren Versuchen kein Nachdunkeln, d. h. das Blut von Gesunden mit und ohne Hefezusatz wies nach dem Aufenthalt im Brutschrank die gleiche Farbe wie vor dem Versuch auf.

Das Blut mit Beflavinzusatz behielt in unseren Versuchen seine Farbe bei, während Cysthionzusatz kein einheitliches Resultat zeigte. In den meisten Versuchen war das Blut mit Cysthionzusatz nach dem Versuch am hellsten.

Kann man aus diesen Versuchsergebnissen einen Schluß ziehen? Etwas Sicheres annehmen zu wollen wäre wohl riskiert. Verbraucht etwa die Hefe den O_2? Dies ist kaum anzunehmen, weil im nicht mit Irgamid behandelten Pat.-blut kein Farbunterschied festzustellen ist.

Jedoch glaubten wir aus der Tatsache, daß Irgamidblut mit Hefezusatz bei Luftabschluß deutlich dunkler wurde, daß also im Vergleich zu den übrigen Blutproben eine vermehrte Eigenatmung stattfand, auf eine enzymatische Hemmung in der Atemfunktion schließen zu dürfen. Welches Atmungsferment beeinträchtigt wird, lassen wir dahingestellt. Der negative Einfluß von Beflavin in unseren Versuchen läßt eine Hemmung der B_2-hal-

tigen Fermente als unwahrscheinlich erscheinen. Wir spritzten auch Beflavin einem unserer Zyanosefälle. Es trat kein sichtbarer Erfolg ein, die Zyanose nahm noch weiter zu.

Da sich das Atmungssystem aus einer ganzen Reihe komplizierter Vorgänge zusammensetzt, könnte auch ein anderes, nicht lactoflavinhaltiges Atmungsferment beeinträchtigt werden.

In seiner Arbeit über die Beeinflussung der Bakterienatmung durch Sulfathiazol untersuchte Frei die Sauerstoffaufnahme und die Kohlensäureproduktion der Mikroorganismen unter Sulfanilamideinwirkung. Er fand eine starke Atmungshemmung bei Cibazolkonzentrationen von 125 und 250 mg% (O_2 Aufnahme nach Warburg und CO_2 Abgabe nach Haldane bestimmt). Zum Schluß schreibt er noch: „Im übrigen wird auch die Atmung von Blut und Serum allein durch Cibazol deutlich eingeschränkt." Könnten diese Versuche nicht auch im Sinne der vorher auseinandergesetzten Theorie gewertet werden?

Die neueste Theorie der Sulfanilamidzyanose ist die von Kallner. Er sieht in ihr den Ausdruck einer reversiblen Verbindung von „Carbhämoglobin" mit dem Sulfanilamidpräparat. Das Carbhämoglobin entsteht schon normalerweise im Blut, bewirkt aber keine Dunkelfärbung. Erst durch die Verbindung des Carbhämoglobins mit Sulfanilamid entsteht die Zyanose.

Beim Auftreten der Innenkörper wie bei der Zyanose spielt ein individueller Faktor eine Rolle, da lange nicht alle Leute zyanotisch werden trotz hohem Sulfonamidspiegel. Ob es sich dabei wohl um verschiedene Redoxpotentiale im Blut handelt? Denn eine Beeinflussung der Zyanose durch Methylenblau, wie sie von Vonkennel u. a. beschrieben wird, beruht doch wahrscheinlich auf dem Redoxvermögen des Methylenblaus. Unsere Erfahrungen mit Methylenblau, resp. Katalysin und Helthion, decken sich nicht ganz mit denen Vonkennels.

Wir sahen bei unseren Fällen meistens keine oder nur eine ganz geringgradige Beeinflussung der Zyanose. In einem einzigen Fall war die Wirkung frappant. Gegen Ende der Injektion von 10 ccm Helthion i. v. kollabierte die Pat. und als sie nach

1—2 Minuten wieder zu sich kam, war die Zyanose verschwunden. Sie trat trotz weiterer Zufuhr von Irgamid an den folgenden 2 Tagen nicht mehr auf. War das nun Methylenblau oder Shockwirkung?

Katalysin „Henning" ist ein Thiazinkörper (Thionin) in 4-prozentiger stabiler Lösung bei physiologischem PH. Es unterscheidet sich von dem ihm verwandten Methylenblau durch sein um 50 Millivolt höheres Redoxpotential, sowie durch das Fehlen von toxischen Nebenwirkungen. —

Helthion wird von der schweizerischen Firma Helvepharm Basel hergestellt und ist ein Thionin puriss. in Glukoselösung. Es ist noch beizufügen, daß wir Helthion öfters verwendet haben und sonst nie Nebenwirkungen sahen.

Die Innenkörperanämie bis 200‰ wird nach Bensley und später Moeschlin zu den harmlosen Nebenerscheinungen der Sulfanilamide gezählt.

Als wir unsere Pneumonien noch mit Cibazol behandelten, machten wir Blutausstriche und färbten mit Methylenblau. Die Roten wiesen massenhaft, ca. 800—900‰ sog. Heinzkörperchen auf. Wir standen vor einem Rätsel, denn der Pat. war weder zyanotisch noch dispnoisch, noch machte er einen schwerkranken Eindruck, was bei einer solchen Innenkörperanämie wohl zu erwarten gewesen wäre. Im Anschluß daran untersuchten wir Blut von Gesunden, färbten mit Methylenblau und fanden ebenfalls, allerdings in geringem Grad, d. h. in 2—5‰ innenkörperverdächtige Rote. Es bleibt nun die Frage offen, ob diese mit Methylenblau gefärbten „Innenkörper" im Blut von Gesunden Farbstoffniederschläge oder sog. Corpora marginalia sind, welche, wie Schilling schreibt, mit Heinzkörperchen verwechselt werden können. Diese Corpora marginalia sind meist in der Einzahl und liegen am Rand der Erythrocyten. Sie kommen, wie Brenner feststellte, in 3—7‰ der Roten vor und zwar besonders bei Anämie, Perniciosa und ganz leicht toxischer Bildungshemmung junger Erythrocyten. Ferner muß man immer an alte Reticulocyten denken, bei denen sich die Substantia

filamentosa noch in wenigen, sich blau färbenden, rundlichen Gebilden zusammenballt.

Später benützten wir ausschließlich die Brillantkresylblaufärbung und erhielten wesentlich andere Resultate.

Technik der Färbung: gesättigte, 5%ige alkoholische Brillantkresylblaulösung wird mit einem Glasstab auf einen Objektträger gestrichen und nach dem Verdunsten die Farbstoffläche mit einem Seidenlappen leicht gerieben. Beim Gebrauch bringt man 4—6 Tropfen Blut auf den zum voraus gefärbten Objektträger, deckt mit einem zweiten Objektträger, der ebenfalls gefärbt ist, zu, nach 2 Minuten ist die Färbung vollzogen und die Ausstriche, welche ganz dünn sein müssen, können gemacht werden.

Die Heinzschen Innenkörper liegen an der Peripherie des Protoplasmas der Erythrocyten, sind intensiv blau gefärbt und meist in der Einzahl, selten 2—3 in einem Roten. Die Angaben über das Auftreten der Innenkörperchen bei Irgamidmedikation schwanken sehr.

Schmid und Saubermann sahen unter 400 Fällen mit z. T. sehr hoher Irgamiddosierung nur einmal eine Innenkörperanämie von 100‰, Markoff fand in der ersten Beobachtungsserie von 43 Fällen keine Innenkörper, später berichtete er von einem einzigen Fall mit 14‰.

Löffler hingegen fand sie in über der Hälfte der Fälle (bei einer Gesamtbeobachtungszahl von nur 10 Irgamidfällen).

Bei den von uns auf Innenkörper untersuchten Irgamidpatienten fanden wir Heinzkörperchen in einem erstaunlich hohen Prozentsatz, nämlich in 93,4%. Allerdings traten sie teilweise in einem sehr geringen Ausmaß auf. Es empfiehlt sich daher, das als harmlos angesehene Auftreten von Innenkörpern, also bis 200‰, noch weiter aufzuteilen. Der größte Prozentsatz, nämlich 71,5% der Fälle wies Heinzkörper unter 20‰ auf (mehr als die Hälfte davon sogar unter 10‰. Die übrigen 28,5% hatten Innenkörper zwischen 20 und 100‰; mehr als 100‰ sahen wir in gar keinem Fall. Es fällt somit bei uns die Innenkörperbildung als ernste Nebenerscheinung weg.

Auftreten von Innenkörpern

Total traten Innenkörper auf bei			93,4% der Fälle
Davon fallen	71,5%	auf	1—20‰ I. k.
	65% davon auf		1—10‰
	35%		10—20‰
	28,5%	auf	20—100‰
	0%	auf	100—200‰
	0%	auf	200—1000‰

Tab. 3.

Interessant ist die Tatsache, daß oft schon nach wenigen Gramm, z. B. nach 3 gr Irgamid (früher nie Sulfanilamidtherapie) 17‰ Innenkörper auftraten. Bei der gleichen Patientin stiegen die Innenkörper bei weiterer Gabe von Irgamid nicht an, nach 10 gr waren sie bereits auf 9‰ gesunken. Andere Patienten wiederum bekamen trotz hoher Dosierung keine oder nur wenige ‰ Innenkörper. Wahrscheinlich wird man auch hier eine gewisse individuell verschiedene Ueberempfindlichkeit annehmen müssen.

Einen Zusammenhang zwischen Innenkörpern und Zyanose konnten wir nicht beobachten.

Das Wesen der Innenkörper ist noch unbekannt. Viele Theorien existieren darüber, allgemein anerkannt ist bis jetzt meines Wissens noch keine.

Schilling glaubte, daß die Innenkörper genetisch zum Plasma gehörten, während Nägeli meinte, es sei neugebildetes Hämoglobin. Zadeck und Freifeld sprachen sie als Kernreste an.

Schon lange bekannt ist das Auftreten von Innenkörpern bei Nitrokörper- und Amidobezolvergiftungen. Da bei diesen Intoxikationen Methämoglobin entsteht, wurde fast allgemein angenommen (Heinz, Ehrlich, Schilling u. a.), daß die Innenkörperbildung eine Folge davon sei.

Da Moeschlin bei der Sulfanilamidmedikation eine vermehrte Methämoglobinbildung annahm, kam er zum logischen

Schluß, die Heinzkörperchen, welche er auch tierexperimentell mit Sulfapyridin erzeugte, seien Folge der Methämoglobinbildung.

Gegen diese Annahme wandte sich energisch Heubner, da er zeigen konnte, wie rasch sich Methämoglobin wieder in Hämoglobin rückverwandeln konnte. Er schreibt: „Methämoglobin ist grundsätzlich leicht und rasch reversibel, und führt daher an und für sich weder zur Bildung von Innenkörpern noch zur Anämie". Dabei stützte er sich auf die Versuche von v. Issekutz, welcher bei reiner Methämoglobinvergiftung keine Anämie erzeugen konnte.

Die Richtigkeit dieser Theorie prüften wir mit folgenden Versuchen.

Vier Kaninchen erhielten während 3 Wochen wöchentlich zwei mal 60 mg/kg Körpergewicht Natriumnitrit subkutan in 2,5%iger Lösung. Gesamthämoglobin und Gewicht der Tiere wurden während dieser Zeit mehrmals kontrolliert. Die Hämoglobinbestimmung wurde nach Heilmeyer mit dem Stufenphotometer ausgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Kan. No.	5		6		7		8	
	%Hglb.	Gew.	%Hglb.	Gew.	%Hglb.	Gew.	%Hglb.	Gew.
1. Tag	9,9	2000	11,1	1660	11,0	2140	12,0	1970
7. Tag	10,5		11,1		11,4		11,7	
14. Tag	10,0	1860	10,2	1750	10,9	2390	11,0	2060
21. Tag	9,8	2000	9,6	1940	11,4	2500	11,6	2140

Tab. 4.

Nur das Hämoglobin von Kaninchen No. 6 ist um 1,5% gesunken, was aber noch nicht berechtigt, von einer Anämie zu sprechen. Der Hämoglobinwert der übrigen Versuchstiere blieb konstant oder schwankte nur in ganz geringen Grenzen. Man darf also sagen, daß trotz sechsmaliger intensiver $NaNO_2$ Vergiftung (also beträchtlicher Methämoglobinbildung) innerhalb von 3 Wochen, keine Anämie auftrat.

Heubner fährt weiter: „Da aber Methämoglobin seinem Wesen nach eine Oxydation ist, können viele —nicht alle — methämoglobinbildenden Gifte tiefergehende Oxydationen am Blutfarbstoff herbeiführen, die dann nicht mehr reversibel sind, daher zum Zerfall des Farbstoffs und seiner Träger führen. Diese tiefergehenden Oxydationen verändern den Farbstoffcharakter durch Aufspaltung des Porphinringes; die rein dargestellten Produkte sind grün gefärbt, daher Verdohämochromogene genannt. — Die tiefergehenden Oxydationen können auch den Eiweißanteil des Hämoglobins angreifen. Eine solche Veränderung drückt sich offenbar in verminderter Löslichkeit sowie in einer höheren Färbbarkeit durch basische Farbstoffe aus. Darauf dürfte die Entstehung der Heinzschen Körper beruhen, die bei der Vergiftung mit vielen aromatischen Stickstoffverbindungen auftreten können." —

Ein Jahr später korrigierte Heubner seine Ansicht und erklärte, Verdohämochromogen und Heinzkörperchen seien voneinander unabhängige Veränderungen des Blutstatus. Er stellte sogar die Theorie auf, Heinzkörperchen seien nicht Ausdruck einer Veränderung am Eiweißanteil des Blutfarbstoffs.

Einen wesentlichen Fortschritt in der Erkenntnis über das Wesen der Heinzkörperchen brachten die Untersuchungen von Jung. Er versuchte die Roten, resp. Reticulocyten von den pathologischen Veränderungen zu trennen mittels mechanischer, Wärme und Strahlungsenergie. Erythrocyten werden durch Ultraschall vollständig zerrissen, die Heinzkörperchen werden zwar von den anhaftenden Membranen befreit, doch keineswegs zertrümmert. Unter Benützung des Elektronenmikroskopes fand Jung, daß die Heinzkörperchen ausschließlich in der äußersten Schicht der Roten liegen. Daher sei auch der Ausdruck Innenkörper falsch.

Noch eine kurze Bemerkung zu der oft als Folge der Heinzkörperchen angeschuldigten Anämie.

An unserer Klinik sahen wir wohl gelegentlich ein leichtes Absinken des Hämoglobins während der Irgamidmedikation. In einem schweren Fall von Pneumonie sank das Hämoglobin von

77% auf 62% bei einer totalen Irgamidgabe von 55 gr in 12 Tagen. Es ist allerdings zu sagen, daß der Kreislauf der Patientin bei der Einweisung bereits stark in Mitleidenschaft gezogen war, so daß ein relativ zu hoher Hämoglobinwert (wie dies ja oft bei gestauten Herzpatienten der Fall ist) gefunden wurde.

Bei Patienten, welche wegen Cystitis, Angina u.s.w., also wegen keinen schweren, das Allgemeinbefinden stark beeinträchtigenden Krankheiten, mit Irgamid behandelt wurden, sank das Hämoglobin nicht oder nur um 2—4 Hämometereinheiten, was noch im Bereich der Fehlerbreite liegt. Oft wiesen solche Pat. Innenkörper auf (allerdings nur in geringem Ausmaß), und das Hämoglobin sank nicht, ja es stieg evt. sogar noch an.

Macht man Hämoglobinkontrollen bei Infektionen, welche nicht mit Irgamid oder andern Sulfanilamidderivaten behandelt wurden, so weisen diese ebenfalls häufig ein Absinken des Hämoglobins auf. So sank z. B. das Hb. eines Pat. mit Phlebitis am Oberschenkel im Verlauf von 6 Wochen von 94% auf 80%, ohne daß natürlich dem Pat. Blutegel angesetzt worden wären.

Daß auch bei fortgesetzter hoher Irgamiddosierung das Hämoglobin nicht oder nur wenig sinkt, zeigt folgender Tierversuch.

Vier Kaninchen erhielten während 3 Wochen täglich 0.5 gr/kg Irgamid peroral. Die Bestimmungen des Gesamthämoglobins nach Heilmeyer ergaben folgende Resultate:

Kan. No.	9	10	11	12
	Hglb.	Hglb.	Hglb.	Hglb.
1. Tag	10,6	11,6	11,0	11,4
7. Tag	9,9	11,5	10,5	10,8
14. Tag	10,6	10,8	10,5	11,0
21. Tag	9,9	10,7	9,6	11,8

Tab. 5.

Bei 3 Kaninchen ist das Gesamthämoglobin etwas zurückgegangen, beim vierten jedoch leicht angestiegen. Eindeutig aber ist die Tatsache, daß diese chronische, intensive Applikation von Irgamid, welche auf den Menschen übertragen

ca. die fünffache Dosis ergibt, zu keinem wesentlichen Absinken des Hämoglobins führte.

Eine Anämie ist also bei normaler Irgamiddosierung sicher nicht zu befürchten.

Hautexantheme scheinen bei Irgamid eine Seltenheit zu sein. Allgemein bekannt sind die Erythema nodosum-ähnlichen Hauterscheinungen bei Cibazol. Gsell beschreibt bei 135 mit Cibazol behandelten Fällen 11 solcher Exantheme, während Geel bei 5 von 14 Meningitisfällen derbe, bläulichrote Knoten in der Haut sah. Miescher allerdings fand bei seinen damals 187 publizierten Fällen keine Exantheme. Dies ist zu verstehen, da solche Exantheme wohl der Ausdruck einer Sensibilisierung bei längerem Sulfanilamidgebrauch sind und bei einem Cibazolstoß von 2 Tagen, wie er meistens in der Dermatologie gemacht wird, keine Sensibilisierung stattfinden kann.

In der Literatur sind keine Irgamidexantheme bekannt.

Obwohl wir an unserer Klinik Irgamid oft während 2—3 Wochen verabreichten und die Dosierung z. T. sehr hoch war, konnten wir nur einen Fall von Hautveränderungen beobachten.

Es handelte sich um einen schweren, postanginösen Zustand mit intermittierendem Fieber und Gelenkschmerzen. Am 5. Tag der Irgamidmedikation, Pat. hatte total 18 gr erhalten, trat ein sehr starkes, flammendrotes, morbilliformes Exanthem an den Beinen, Armen, am Rücken und Gesäß auf. Irgamid wurde sofort abgesetzt, das stark juckende Exanthem aber blaßte nur langsam ab. Beim Austritt des Pat., d. h. am 8. Tag nach Auftreten des Exanthems, war nur noch eine leichte, konfluierende Rötung am Rücken sichtbar. Der zu Beginn des Exanthems quälende Juckreiz war etwas erträglicher geworden.

Arzneifieber und Verwirrtheitszustände, sowie ernste Nebenwirkungen wie Agranulocytose, Steinbildung, toxische Leberschädigung, Neuritis, thrombopenische Purpura, konnten wir nie beobachten.

Zusammenfassend kann man sagen, daß anhand unserer Erfahrungen bei 100 Fällen die Nebenwirkungen von Irga-

mid: Zyanose, Innenkörper bis 100‰, geringes Absinken des Hämoglobins, einmal beobachtetes Hautexanthem, zu den harmlosen Nebenerscheinungen der Sulfanilamidmedikation gehören, und daß ernste Komplikationen bis jetzt nicht bekannt sind.

Schrifttum.

Högger: Schweiz. med. Wschr. 71 (1941) 31.

Markoff: Schweiz. med. Wschr. 71 (1941) 31.
Schweiz. med. Wschr. 72 (1942) 12.

Thurnherr: Schweiz. med. Wschr. 73 (1943) 42.

Bensley: Canad. med. Assoc. J 42 (1940).

Schmid u. Saubermann: Ophtalmologica 101 (1941) 4.
Ophthalmologica 103 (1942) 2.

Scherer: Schweiz. med. Wschr. 71 (1941) 31.

Löffler u. Hegglin: Schweiz. med. Wschr. 72 (1942) 1.

Colebrook u. Kenny: Lancet 1936 I 1279.

Snapper: Ned. Tschr. Geneesk. 1922, 66, 2541.

van den Bergh: Z. Physiol. 1924—25, 59, 407.

Moeschlin u. Hurschler: Schweiz. med. Wschr. 70 (1940) 33.

Vonkennel: Med. Welt I 1941.

Heubner: Klin. Wschr. 1941, 6.

Marshall: J. biol. Chem. (Am.) 122, 1937.

Ottenberg und Fox: Proc. Soc. exper, Biol. a. Med. (Am.) 38, 1938.

Havemann: Klin. Wschr. 1941, 81, 543.

Pulver: Schweiz. med. Wschr. 71 (1941) 52.

Zeller: Helvet. chim. Acta, Vol. XXV fasc. I.

Fildes: Lancet I 1940.

Morawitz: Sahli, „Klin. Untersuchungsmethoden" B. II.

Frei: Schweiz. med. Wschr. 72 (1942) 28.

Kallner: Acta med. Scand. Suppl. 130, 1942, 110 S.

Moeschlin: Schweiz. med. Wschr. 71 (1941) 26.

Schilling: Das Blutbild, Gustav Fischer, Jena 1933.

Heubner: Klin. Wschr. 1942, 23.

Moeschlin: Sschweiz. med. Wschr. 70 (1940) 33.
v. Issekutz: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 193, 1939.
Jung: Sitz. ber. Physiol. Ges. Berlin, (10.) 42, Ref. Klin. Wschr. 1943, 2.
Geel: Inaug. Diss. Zürich 1942.
Gsell: Schweiz. med. Wschr. 70 (1940) 16.
Miescher: Schweiz. med. Wschr. 70 (1940) 26.